

Abstract and Partial Translation of JP-A-7-163635

(11)Publication number : 07-163635

(43)Date of publication of application : 27.06.1995

(51)Int.Cl. A61J 1/05
B65D 81/30

(21)Application number : 05-315043 (71)Applicant : TERUMO CORP

(22)Date of filing : 15.12.1993 (72)Inventor : NAKAMURA YASUSHI
TAKENAKA MICHIAKI
HOJO SATOYUKI
SHINONOME OSAMI

(54) SHADING SOFT VESSEL FOR MEDICINAL FLUID

(57)Abstract:

PURPOSE: To protect a content medicinal fluid against light, and visually observe the state of the liquid by forming a shading soft vessel for the fluid out of a soft plastic sheet having a specific value of underwater transmission factor in a specific wavelength zone as well as in specific wavelength.

CONSTITUTION: A shading soft vessel for a medical fluid is formed out of a soft plastic sheet having underwater transmission factor equal to or less than 10% in a wavelength zone between 290 and 420nm, and 60% or more in 600nm wavelength. In this case, the base material of the sheet is preferably made, for example, of linear low density polyethylene (LLDPE) having density between 0.908 and 0.920g/cm³, ethylene vinyl acetate copolymer (EVA) containing 5 to 30wt.% of vinyl acetate, or the copolymerized composition of crystalline polypropylene or crystalline copolymer (PP) mainly composed thereof, and atactic amorphous polypropylene or a copolymer mainly composed thereof.

[Example]

Although the example below explains this invention more concretely, this invention is not limited to these at all.

[0022]

All the sheets (film) used here are made from unstretched material.

[0023]

(Examples 1-5, comparative examples 1-3)

(1) sheet

① raw material polymer: Various kinds of LLDPE pellets and the LLDPE pellet containing a light shielding agent (colorant) which are shown in Table 1 were prepared.

[0024]

[Table 1]

Raw material code	Contents
(X ₁)	LLDPE(the copolymeric element is Hexene-1) Density 0.915/cm ³ , MFR1.7
(X ₂)	LLDPE(the copolymeric element is Butene-1) Density 0.925/cm ³ , MFR2.0
(Y ₁)	Added 20w/w% of yellow-based light shielding agent into (A ₂)
(Y ₂)	Added 20w/w% of red-based light shielding agent into (A ₂)

(Note): The measurement condition of MFR (melt flow rate) — the temperature of 190°C, the load of 2160 g.

[0025]

② Production of a two-layer sheet : using the pellet of Table 1, the tube shape sheet was extruded at 180°C from the inflation die for two-layer, and was cooled in water(20°C) and the inflation sheet with 0.35mm in thickness and flat width of 130mm was extruded at the speed of 6m/min. Although the composition was shown in Table 2, the quantity of the light shielding agent was adjusted by mixing the pellet of (A2), (B1), or (B2) at a predetermined rate.

[0026]

③ Evaluation of the plasticity of a sheet : the sheet obtained by ② was cut out in the shape of a dumbbell, the modulus of elasticity in

tension was measured according to JIS K7113, and it was considered as the measure of plasticity.

[0027]

④ Measurement of the underwater transmissivity of a sheet : Prepare a bag (in the flat state shape of 40x180x130 mm and the hard tubed effluent port made of high-density-polyethylene resin where it was equipped with the rubber stopper adheres to one end)by using a sheet obtained by ② and the bag contained 300 ml of transfusions consisting of about 15 wt/v% of glucose and about 3wt/v% of amino acid solutions and was sterilized by autoclave at 110 °C for 20 minutes. After cooling to the room temperature, the sheet was cut off after 48-hour in the dark place, and the underwater transmissivity was measured at a wavelength of 290-420 nm and the wavelength of 600 nm by Shimazu double beam type spectrophotometer UV-300. The result is shown in Table 2.

[0028]

⑤ A heavy metal and an elxtractable substance test : The test was performed the sheet obtained by ② according to Pharmacopoeia of Japan General Tests "Test for plastic containers for aquous infusions".

[0029]

⑥ Evaluation on protection from light: On letting 1.5mL of Neo Milan Multi(Nippon Kayaku Co., Ltd)pour through a rubber stopper into the container containing an infusion solution obtained like④, expose to lihgt at the intensity of 500 lux with the white fluorescent lamp. The vitamin (A, B2, C, K1) remaining content of 24 hours and 48 hours exposure and before the exposure was measured using high performance liquid chromatography. The result is shown in Table 3.

[0030]

[Table 2]

Experiment No.	Structure of sheet (thickness mm)		Transmittance of sheet in water (%)	
	Inner layer	Outer layer (mixture) / (weight ratio) / (layer thickness)	290 to 420 (nm)	600 (nm)
Example 1	(X ₁) 0.32	X ₂ :Y ₁ / 5:95 / 0.03	10	72
Example 2	(X ₁) 0.32	X ₂ :Y ₁ / 8:92 / 0.03	6	67
Example 3	(X ₁) 0.32	X ₂ :Y ₁ / 12:88 / 0.03	1	61
Example 4	(X ₁) 0.32	X ₂ :Y ₁ / 10:90 / 0.03	2	65
Example 5	(X ₁) 0.32	X ₂ :Y ₁ :Y ₂ / 5:5:90 / 0.03	1	66
Comparative example 1	(X ₁) 0.32	X ₂ :Y ₁ :Y ₂ / 9:9:82 / 0.03	1	53
Comparative example 2	(X ₁) 0.32	X ₂ :Y ₁ :Y ₂ / 5:5:90 / 0.03	1	50
Comparative example 3	(X ₁) 0.32	X ₂ :Y ₁ / 4:96 / 0.03	15	77

(Note): The value of the transmittance of sheet in water at 290 to 420 nm shows the maximum transmittance in this region. In the above-mentioned Examples and Comparative examples, the maximum transmittance was exhibited at a wavelength of 420 nm in all cases.

[0031]

[Table 3]

Experiment No.	Residual ratio of vitamin after irradiation (%)							
	Vitamin A		Vitamin B ₂		Vitamin C		Vitamin K ₁	
	After 24 hr	After 48 hr	After 24 hr	After 48 hr	After 24 hr	After 48 hr	After 24 hr	After 48 hr
Example 1	97	94	97	92	95	90	97	93
Example 2	98	96	98	95	97	94	97	94
Example 3	99	98	99	97	98	96	98	96
Example 4	99	99	99	97	98	97	99	97
Example 5	99	99	98	96	98	96	99	97
Comparative example 1	85	72	80	65	75	60	81	63
Comparative example 2	98	97	99	97	98	97	98	97
Comparative example 3	99	97	99	97	98	96	99	97

[0032]

(2) Evaluation results

[1] Flexibility of sheet: The modulus of elasticity in tension of sheets of Examples 1 to 5 and Comparative examples 1 and 2 was about 1,500 kg/cm², and in the case of Comparative example 3, it was 1,900 kg/cm². These values show that all the sheets have a sufficient flexibility as a sheet for a soft infusion fluid container.

[0033]

[2] Transparency of sheet (easiness of interior monitoring): As shown in Table 2, in Comparative examples 2 and 3, the transmittance at 600 nm in water is less than 60%. It is because that in Comparative example 2, the concentration of a light shielding agent is too high, and in Comparative example 3, the transparency of LLDPE (X2), which is a main raw material, is low. When the container samples were shown to technical experts other than the present inventors, 8 out of 10 technical experts had an opinion that "it is difficult to see the inside".

[0034]

On the other hand, with respect to Examples 1 to 5 and Comparative example 1, all the 10 technical experts judged that "the interior monitoring can be carried out without problem".

[0035]

[3] Safety of sheet: In any of the compositions of Examples and Comparative examples, it was confirmed that the heavy metals and eluted matters met the requirements of "Test Methods for Plastic Containers for Infusion Fluids".

[0036]

[4] Light shielding effect of sheet: From the results shown in Table 3, it is found that the transmittance in the range of from 290 to 420 nm is 10% or less, which shows an extremely favorable light shielding effect, and even in the case of vitamin C, which has low resistance to light, a favorable effect is obtained. On the other hand, in the case of a sheet with a high transmittance (Comparative example 1), significant decomposition of vitamins were observed, therefore, it is difficult to put it into practical use.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-163635

(43) 公開日 平成 7 年 (1995) 6 月 27 日

(51) Int. Cl. ⁶

識別記号

F I

A61J 1/05

B65D 81/30

B

A61J 1/00

300

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号

特願平5-315043

(22) 出願日

平成 5 年 (1993) 12 月 15 日

(71) 出願人 000109543

テルモ株式会社

東京都渋谷区幡ヶ谷 2 丁目 44 番 1 号

(72) 発明者 中村 靖

静岡県富士宮市三園平 818 番地 テルモ株式会社内

(72) 発明者 竹中 理映

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口 1500 テルモ株式会社内

(72) 発明者 北條 智行

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口 1500 テルモ株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬液用遮光性軟質容器

(57) 【要約】

【目的】 可視光、紫外線等の光に起因する容器に内包された医薬用液体の変質を防止する。

【構成】 波長域 290～420 nm における水中透過率が 10% 以下で、波長 600 nm における水中透過率が 60% 以上の軟質プラスチックシートからなる医薬液用遮光性軟質容器。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 波長域 290～420nm における水中透過率が 10% 以下で、波長 600nm における水中透過率が 60% 以上の軟質プラスチックシートからなることを特徴とする医薬液用遮光性軟質容器。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は光によって変質を受けやすい医薬特にビタミン類を含有する液を貯蔵するのに有用な遮光性軟質容器に関する。

【0002】

【従来の技術】 軟質ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、エチレン酢酸ビニルコポリマー、ポリプロピレン系コポリマーなどの軟質プラスチック製輸液容器が点滴時に通気針なしでも（いわゆるクローズドシステムで）排液できる特徴が生かされて、広く用いられているのは周知の通りである。

【0003】 しかしながら、従来からのガラス製容器に比して透明性やガスバリアー性が劣るのは否めない。この透明性が特に問題となるのは容器に遮光性が要求される時である。即ち、内容液の医薬液を光から保護するには容器を着色するのが必須となるが、プラスチック材料容器では元々の透明性が低いため着色を施すことによって内容物が見にくくなり異物、微粒子などの検査が難しくなるからである（見やすくするために着色度を下げると遮光効果が十分でなく内容物に変質してしまうことはもちろんである）。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の課題は内容医薬液を光から保護するのに十分な遮断効果と内容液の様子を肉眼で観察できる透明性を持つ軟質プラスチック容器を提供するにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは上記課題は特定の光透過率変動を示す容器によって実現することを知り、波長域 290～420nm における水中透過率が 10% 以下で、波長 600nm における水中透過率が 60% 以上の軟質プラスチックシートからなることを特徴とする医薬液用遮光性軟質容器を要旨とする本発明に至った。

【0006】 本発明において用いられる軟質プラスチックシートは曲げ弾性率（JIS K7203）が好ましくは 3,000kg/cm²、より好ましくは 2,500kg/cm² のポリマー又は重合体組成物からなる、厚さ 0.05～0.6mm、より好ましくは 0.1～0.5mm のフレキシブルシートがよく、透明性（光透過率）をも考えると次に示すポリマーまたは重合体組成物をベース材料として選ぶのが適当である。

【0007】 (イ) プロピレン、ブテン-1、ペンテン-1、ヘキセン-1、オクテン-1、4-メチルペンテ

ン-1 などの α -オレフィン類を 2～20mol% 程度共重合した密度 0.908～0.920g/cm³ の線状低密度ポリエチレン（以下 LLDPE と称す）。

【0008】 (ロ) 酢酸ビニル含量が 5～30 重量% であるエチレン酢酸ビニルコポリマー（以下 EVA と称す）。

【0009】 (ハ) アイソタクチックタイプもしくはシンジオタクチックタイプの結晶性ポリプロピレン又はこれらを主成分とする結晶性コポリマー（以下 PP と称す）とアタクチックタイプのアモルファスポリプロピレン又はこれを主成分とするコポリマー（以下 APP と称す）との重合体組成物（PP と APP との比率は重量で 30：70～80：20 程度がよい）。

【0010】 (ニ) PP とブテン-1 及び／又はイソブチレンを主成分とするポリブテン系アモルファスポリマー（以下 APB と称す）との重合体組成物（PP と APB との比率は重量で 30：70～60：40 程度がよい）。

【0011】 (ホ) PP とオレフィン系もしくはスチレン系熱可塑性エラストマーとの重合体組成物（PP とエラストマーとの比率は重量で 30：70～80：20 程度がよい）。オレフィン系エラストマーの代表例はプロピレン含量が 20～40 重量% のエチレンプロピレンコポリマー（EP）であり、スチレン系エラストマーとしてはポリスチレンとエチレンプロピレンコポリマーとのブロックコポリマー（SEPS）及びポリスチレンとエチレンブチレンコポリマーとのブロックコポリマー（SEBS）がある。

【0012】 (ヘ) (ハ)～(ホ) において、PP の代わりに結晶性ポリブテン-1（アイソタクチックポリブテン-1）を用いたもの。

【0013】 なお、軟質ポリ塩化ビニルも柔軟性や透明性で優れているが、可塑剤、廃棄処理などの問題が懸念されるので、避けるのが好ましい。

【0014】 本発明の容器は上記軟質プラスチックをシートベース材料として構成されているのは前述の通りであるが、シートは単層構造だけでなく複層構造のものも含まれるのは言うまでもなく（複層構造はシートの強度、耐熱性、ガスバリアー性などの改良を目的として行われるのが一般である。また、(ハ)、(ニ)、(ホ) のような重合体組成物は粘着性がありブロッキングしやすいので、(ハ)～(ヘ) の層を PP や LLDPE の層ではさんだサンドウィッチ構造にすることが薦められる。）、場合によってはポリエステルやポリアミドのような硬質プラスチックに属するものやエチレンビニルアルコールコポリマーの如きガスバリアー性ポリマーを本発明の趣旨を損なわない範囲で複層させることができる。

【0015】 冒頭に記載した如く、本発明の容器を構成するシートの特徴は、

10

20

30

40

50

①波長域 290～420 nm における水中透過率が 10 % 以下であること及び②波長 600 nm における水中透過率が 60 % 以上であることである。

【0016】まず②の要件は、これより低い透過率の場合、普通の明るさ（蛍光灯で照明された部屋の中の明るさ）では容器中の医薬液の様子が肉眼ではよくわからず、異物、微粒子などを見逃す可能性が大きいことからきており（ガラス製の褐色びんでも経験的に知られている）、より好ましい透過率は 65 % 以上である。

【0017】一方、①の条件は通常医薬液として扱われる物質への光による影響を抑制するための条件である。特にビタミン A、B₂、C、K などは光による分解が指摘されるが、①の条件を保つことによって実用的な範囲で安定である。より好ましいのは上記波長域における水中透過率が 7 % 以下であることである。

【0018】なお、波長域 420～550 nm での水中透過率は任意であるが、450 nm 付近までは水中透過率が 20 % 以下（より好ましくは 15 % 以下）で、それ以上の波長域ではできるだけ高い透過率を示すのが遮光効果と内部観察性をより確かにする点で妥当である。

【0019】①、②の条件を満たす容器シートは軟質プラスチックや遮光剤（着色剤）の選定、組合せ、シートの厚さの調節、添加剤の導入量によって適宜選択される。ここで特に重要なのは遮光剤の選択であり、安全性、医薬液への溶出など種々の点から保証されねばならない。

原料記号	内容
(X ₁)	密度 0.915g/cm ³ 、MFR1.7 の LLDPE (共重合成分はヘキセン-1)
(X ₂)	密度 0.925g/cm ³ 、MFR2.0 の LLDPE (共重合成分はブテン-1)
(Y ₁)	(A ₂) に黄色系遮光剤を 20 重量% 添加したもの。
(Y ₂)	(A ₂) に赤色系遮光剤を 20 重量% 添加したもの。

(注) MFR (メルトフローレイト) の測定条件は温度 190℃、荷重 2,160g

【0025】②2 層シートの作製：表 1 のペレットを用い、2 層用のインフレイダイから 180℃ でチューブ状のシートを押し出し、20℃ の水で水冷し、厚さ 0.35 mm、折径 130 mm のインフレーションシートを 6 m/分の速度で押し出した。表 2 にその構成を示すが、遮光剤の量は

(A₂) のペレットと (B₁) もしくは (B₂) のペレットとを所定の割合で混合することによって調整した。

【0026】③シートの柔軟性の評価：②で得られたシートをダンベル状に裁断し、JISK 7113 に準じて引張弾性率を測定し、柔軟性の尺度とした。

【0027】④シートの水中透過率の測定：②で得られたシートを用いてバッグ (40×180×130 mm の扁平状の形状で、一方の端部にはゴム栓が装着された高密度ポリエチレン樹脂製の硬質の筒状の排液ポートが固着されている) にブドウ糖約 15 wt/v % とアミノ酸類約 3 wt/v % を含む水溶液からなる輸液剤を 300 ml 内蔵させ、110℃ で 20 分間の高圧蒸気滅菌を施

【0020】本発明の容器は通常公知の方法で得られる。例えば、遮光剤を含有するポリマーまたは重合体組成物を T ダイあるいはサーキュラーダイを介して押し出し、得られたフラット状のシート、チューブ状のシート、パリソンなどについてサーモフォーミング、ブロー、延伸、裁断、融着などの手法を適宜活用して所定の形状、形態に加工すればよい。遮光剤は押し出し成形以前の任意の工程で行われ得る。なお、シートが複層の場合遮光剤は必ずしも (イ) ～ (ヘ) で示したような軟質ポリマーまたは重合体組成物自体に添加されていることを要しない。即ち、シートが全体として軟質であればよく、「硬質」ポリマー層に添加されていてもよい。

【0021】

【実施例】以下実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに何ら限定されるものではない。

【0022】なおここで使用したシート（フィルム）はすべて無延伸物である。

【0023】（実施例 1～5、比較例 1～3）

(1) シートについて

①原料ポリマー：表 1 に示す各種の LLDPE ペレット及び遮光剤（着色剤）入り LLDPE ペレットを用意した。

【0024】

【表 1】

した。室温まで冷却し、暗所で 48 時間放置後、シートを切り取り、島津ダブルビーム型自記分光光度計 UV-300 にて波長 290～420 nm の領域及び波長 600 nm における水中透過率を測定した。表 2 にその結果を示す。

【0028】⑤重金属及び溶出物試験：日本薬局方一般試験法「輸液用プラスチック容器試験法」に準じ、②で得られたシートについて試験を行った。

【0029】⑥遮光製の評価：④と同様にして得た輸液入り容器にゴム栓を通して日本化薬（株）製ネオミランマルチ 1.5 ml を注入配合し、白色蛍光灯で照射（照度 500 ルックス）した。照射前、24 時間後及び 48 時間後のビタミン (A、B₂、C、K₁) 残存量を高速液体クロマトグラフィーを用い測定した。その結果を表 3 に示す。

【0030】

【表 2】

実験番号	シート構成 (厚さ mm)		シートの水中透過率(%)	
	内層	外層 (混合物)/(重量比)/(層厚)	290~420 (nm)	600(nm)
実施例 1	(X ₁)0.32	X ₂ :Y ₁ / 5:95 / 0.03	10	72
実施例 2	(X ₁)0.32	X ₂ :Y ₁ / 8:92 / 0.03	6	67
実施例 3	(X ₁)0.32	X ₂ :Y ₁ / 12:88 / 0.03	1	61
実施例 4	(X ₁)0.32	X ₂ :Y ₁ / 10:90 / 0.03	2	65
実施例 5	(X ₁)0.32	X ₂ :Y ₁ :Y ₂ / 5:5:90 / 0.03	1	66
比較例 1	(X ₁)0.32	X ₂ :Y ₁ :Y ₂ / 9:9:82 / 0.03	1	53
比較例 2	(X ₁)0.32	X ₂ :Y ₁ :Y ₂ / 5:5:90 / 0.03	1	50
比較例 3	(X ₁)0.32	X ₂ :Y ₁ / 4:96 / 0.03	15	77

(注) シートの水中透過率290~420nm時の値はこの領域内で最大の透過率を示す。
上記実施例、比較例ではいずれも420nmの波長において最大の透過率であった。

【0031】

【表 3】

実験番号	照射後のビタミン残存率 (%)							
	ビタミンA		ビタミンB ₂		ビタミンC		ビタミンK ₁	
	24Hr後	48Hr後	24Hr後	48Hr後	24Hr後	48Hr後	24Hr後	48Hr後
実施例 1	97	94	97	92	95	90	97	93
実施例 2	98	96	98	95	97	94	97	94
実施例 3	99	98	99	97	98	96	98	96
実施例 4	99	99	99	97	98	97	99	97
実施例 5	99	99	98	96	98	96	99	97
比較例 1	85	72	80	65	75	60	81	63
比較例 2	98	97	99	97	98	97	98	97
比較例 3	99	97	99	97	98	96	99	97

【0032】 (2) 評価結果

①シートの柔軟性：実施例 1～5 及び比較例 1, 2 のシートの引張弾性率は 1, 500 kg/cm² 前後であり、比較例 3 の場合は 1, 900 kg/cm² であった。これらはいずれも軟質輸液容器用のシートとして十分な柔軟性である。

【0033】 ②シートの透明性 (内部観察のしやすさ)：表 2 に示す如く比較例 2 及び 3 では 600 nm の水中透過率は 60% 未満である。比較例 2 では遮光剤の濃度が高すぎるためであり、比較例 3 では主原料である LLDPE (X₂) の透明性が低いことに起因する。本発明者ら以外の技術者に容器サンプルを見せたところ、10 名中 8 名は「内部が見にくい」という意見である。

【0034】 一方実施例 1～5、比較例 1 については、10 名全員が「問題ない程度に内部観察できる」と判断

している。

【0035】 ③シートの安全性：実施例及び比較例いずれの組成においても、重金属及び溶出物は「輸液用プラスチック容器試験法」の規格をクリアーすることが確認された。

【0036】 ④シートの遮光効果：表 3 の結果から 290～420 nm の領域の透過率が 10% 以下で極めて良好な遮光効果であり、ビタミン C のような耐光性の乏しいものの場合でも良好であることがわかる。これに対し、透過率の高いものでは (比較例 1)、ビタミンの著しい分解が見られ実用化困難である。

【0037】

【発明の効果】 以上述べた如く、本発明の軟質容器は適度の透明性 (内部観察のしやすさ) を保ちつつ実用的な遮光効果を示し、医薬液の保存容器として極めて高い価値を有する。

フロントページの続き

(72)発明者 東雲 修身

静岡県富士宮市三園平818番地 テルモ株式会社内